



*Ministero delle Attività Produttive*  
*Direzione Generale per lo Sviluppo Produttivo e la Competitività*  
*Ufficio Italiano Brevetti e Marchi*  
*Ufficio G2*

REC'D 25 FEB 2004  
WIPO PCT

Autenticazione di copia di documenti relativi alla domanda di brevetto per:

**Invenzione Industriale**

N° **MI2002 A 002410**



*Si dichiara che l'unita copia è conforme ai documenti originali  
depositati con la domanda di brevetto sopraspecificata, i cui dati  
risultano dall'accluso processo verbale di deposito.*

Inoltre Istanza di Annotazione depositato alla Camera di Commercio di Milano n. MIV002760 il 28/10/2003 (pag. 1).

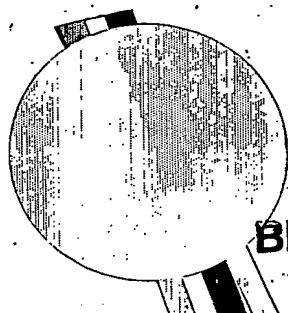
*PCT/EP03/12376*

Roma, li **1.1 DIC. 2003**

*fu* IL DIRIGENTE

*Paola Giuliano*

**Dr.ssa Paola Giuliano**



**BEST AVAILABLE COPY**

**PRIORITY  
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

## AL MINISTERO DELLE ATTIVITÀ PRODUTTIVE

UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI - ROMA

DOMANDA DI BREVETTO PER INVENZIONE INDUSTRIALE, DEPOSITO RISERVE, ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO

MODULO



## A. RICHIEDENTE (I)

1) Denominazione

DINAMITE DIPHARMA S.p.A. in forma abbreviata DIPHARMA S.p.A.

Residenza

Basiliano (Udine)

codice

00158320304

2) Denominazione

Residenza

codice

## B. RAPPRESENTANTE DEL RICHIEDENTE PRESSO L'U.I.B.M.

Bianchetti Giuseppe ed altri

cognome nome

Bianchetti Bracco Minoja s.r.l.

cod. fiscale

denominazione studio di appartenenza

Rossini

n.

8

città

Milano

cap

20122

(prov)

MI

## C. DOMICILIO ELETTIVO destinatario

via

n.

città

cap

(prov)

## D. TITOLO

classe proposta (sez/cl/sci)

gruppo/sottogruppo

"Procedimento per la nitratura di alcandioli"

## ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO:

SI

NO

SE ISTANZA: DATA

N° PROTOCOLLO

## E. INVENTORI DESIGNATI

cognome nome

cognome nome

1) Francescutti Nevio

3)

Gorassini Fausto

2) Scubla Tiziano

4)

Castaldi Graziano

## F. PRIORITÀ

nazione o organizzazione

tipo di priorità

numero di domanda

data di deposito

allegato  
S/R

SCIOGLIMENTO RISERVE

Data

N° Protocollo

1)

2)

## G. CENTRO ABILITATO DI RACCOLTA COLTURE DI MICRORGANISMI, denominazione

## H. ANNOTAZIONI SPECIALI

## DOCUMENTAZIONE ALLEGATA

N. es.

Doc. 1)

PROV

n. pag.

12

Doc. 2)

PROV

n. tav.

Doc. 3)

RIS

Doc. 4)

RIS

Doc. 5)

RIS

Doc. 6)

RIS

Doc. 7)

RIS

riassunto con disegno principale, descrizione e rivendicazioni (obbligatorio 1 esemplare) ....

disegno (obbligatorio se citato in descrizione, 1 esemplare) .....

lettera d'incarico, procura o incarico procura generale .....

designazione inventore .....

documenti di priorità con traduzione in italiano .....

autorizzazione o atto di cessione .....

nominativo completo del richiedente

Centottantotto/51#

8) attestati di versamento, totale Euro

COMPILATO IL

14 11 2002

FIRMA DEL(I) RICHIEDENTE(I)

Bracco Mauro

obbligatorio

CONTINUA SI/NO

NO

DEL PRESENTE ATTO SI RICHIEDE COPIA AUTENTICA SI/NO

SI

CAMERA DI COMMERCIO IND. ART. E AGR. DI MILANO

MILANO

codice

15

VERBALE DI DEPOSITO

NUMERO DI DOMANDA

MI2002A 002410

Reg. A.

L'anno

DUEMILADUE

QUATTORDICI

NOVEMBRE

Il(I) richiedente(i) sopralindicato(i) ha(hanno) presentato a me sottoscritto la presente domanda di n.

00

fogli aggiuntivi per la concessione del brevetto sopraportato.

## I. ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIALE ROGANTE

IL DEPOSITANTE

L'UFFICIALE ROGANTE  
M. CORTI

RIASSUNTO INVENZIONE CON DISEGNO PRELIMINARE, DESCRIZIONE E RIVENDICAZIONE

NUMERO DOMANDA

MI 2002 A 002410

REG. A

DATA DI DEPOSITO

4 NOV 2002

NUMERO BREVETTO

DATA DI RILASCIO

/ /

D. TITOLO

"Procedimento per la nitrurazione di alcandioli"

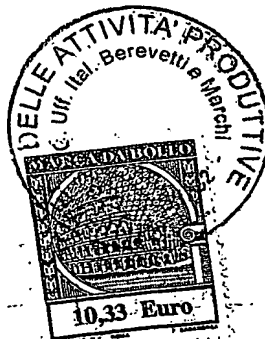
L. RIASSUNTO

Si descrive un procedimento per la preparazione di composti di formula  
HO-A-ONO<sub>2</sub> (I)

dove A rappresenta una catena alchilenica C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> mediante nitrurazione dei  
corrispondenti alcandioli con acido nitrico "stabilizzato".

Tale procedimento è più sicuro per gli operatori e consente di ottenere  
rese vantaggiose su scala industriale.

M. DISEGNO



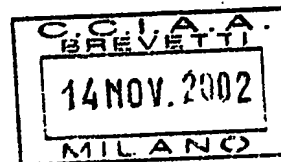
10 M Descrizione del brevetto per invenzione industriale avente per titolo:

//mc **"PROCEDIMENTO PER LA NITRAZIONE DI ALCANDIOLI"**

a nome : **DINAMITE DIPHARMA S.p.A. in forma abbreviata  
DIPHARMA S.p.A.**

con sede in : **Basiliano (Udine)**

\* \* \*

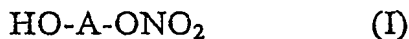


**CAMPO DELL'INVENZIONE**

**MI 2002A 002410**

La presente invenzione si riferisce al campo della chimica farmaceutica e fornisce un metodo per la mononitrazione di composti alcandiolicici in modo efficiente, facilmente controllabile e perciò più sicuro per gli operatori.

In particolare, l'invenzione fornisce un nuovo metodo per la preparazione su scala industriale di composti di formula



dove A rappresenta una catena alchilenica  $\text{C}_2\text{-C}_6$ , lineare o ramificata.

**SFONDO DELL'INVENZIONE**

I composti di formula (I) sono utili ad esempio come intermedi nella sintesi dei farmaci anti infiammatori non steroidei che rilasciano ossido nitrico ("nitric oxide (NO)-releasing NSAIDs"). Esempi di NO-NSAIDs sono NO-acido acetilsalicilico, NO-diclofenac, NO-naprossene, NO-ketoprofene e NO-ibuprofene. Tali farmaci mantengono l'attività antipiretica ed antinfiammatoria dei farmaci anti infiammatori non steroidei, mostrano ridotta tossicità gastrointestinale e posseggono altre utili attività farmacologiche. WO 98/25918 e WO 01/10814 in particolare descrivono l'uso di composti di formula (I) nella preparazione di NO-NSAIDs.

La produzione su scala industriale di alcandioli-mononitrati per

riduzione o idrolisi a partire da alcandioli-dinitrati è scarsamente selettiva e problematica, dovuti al fatto che la sintesi degli alcandioli-dinitrati implica problemi in fase di produzione, immagazzinamento e trasporto analoghi a quelli posti dalla nitroglicerina.

È ben noto che la mononitrazione di alcoli in generale, ad esempio glicerina, può essere condotta con acido nitrico concentrato, se desiderato in presenza di acido solforico, ed in presenza di urea per rimuovere l'acido nitroso presente nella miscela di reazione. Tale reazione è però scarsamente selettiva, infatti la cinetica è difficilmente controllabile e porta velocemente alla formazione di alcandioli-dinitrati. Inoltre, conducendo la stessa reazione su alcandioli a catena alchilenica corta, è estremamente facile che si verifichi l'innesco di reazioni di decomposizioni violente e incontrollabili. WO 98/25918 descrive anche la mononitrazione di alcandioli con nitrato d'argento o acido nitrico fumante come agenti nitranti. In particolare, lo stesso documento descrive l'uso di acido nitrico concentrato ed anidride acetica come agente nitrante. Risulta pertanto evidente che la mononitrazione di alcandioli di formula (I) con i metodi noti, è estremamente poco selettiva e problematica su scala industriale. Infatti, dato che un forte ossidante (acido nitrico) viene messo in contatto con un substrato estremamente delicato, è facile l'innesco di reazioni di decomposizione, pericolose per gli operatori, in particolare con alcandioli in cui A è una catena alchilenica C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>.

Vi è quindi la necessità di trovare un nuovo metodo di mononitrazione di composti dioli che permetta di superare tale problema tecnico, ed allo stesso tempo fornisca quantità di composto di formula (I) con rese apprezzabili dal punto di vista industriale.

## DESCRIZIONE DETTAGLIATA DELL'INVENZIONE

Si è ora trovato che è possibile condurre selettivamente la mononitrazione di alcandioli con resa elevata ed in condizioni facilmente controllabili utilizzando acido nitrico "stabilizzato".

Oggetto della presente invenzione è pertanto un procedimento per la preparazione di un composto di formula formula:



dove A rappresenta una catena alchilenica  $\text{C}_2\text{-C}_6$ , comprendente la nitrazione di un composto di formula



dove A è come sopra definito,  
con acido nitrico "stabilizzato".

Composti preferiti di formula (I) ottenibili con il procedimento dell'invenzione sono etandiolo-mononitrato; 1,3-propandiolo-mononitrato; 1,4-butandiolo-mononitrato; 1,5-pentandiolo-mononitrato o 1,6-esandiolo-mononitrato, più preferibilmente 1,4-butandiolo-mononitrato.

Il termine acido nitrico "stabilizzato" secondo l'invenzione identifica una specifica preparazione di acido nitrico, che è ulteriore oggetto dell'invenzione. Tale preparazione consiste in una soluzione di acido nitrico diluito con acqua, avente una concentrazione di circa 83 - 85%, preferibilmente circa 84,5 - 84,8% p/p, e sostanzialmente privo di acido nitroso e ossidi di azoto. Il termine "sostanzialmente privo di acido nitroso e ossidi di azoto" indica che la loro concentrazione è tipicamente inferiore a 10 p.p.m., preferibilmente inferiore a 5 p.p.m.

La stabilizzazione dell'acido nitrico può essere ottenuta mediante un

procedimento che comprende la diluizione con acqua di acido nitrico fumante ed il trattamento dell'acido nitrico diluito con un agente in grado di eliminare l'acido nitroso e gli ossidi di azoto. Si apprezzerà che lo stesso risultato può essere ottenuto aggiungendo una soluzione acquosa di tale agente ad acido nitrico fumante.

Esempi di tali agenti sono urea e acido solfamminico, preferibilmente urea.

Il tempo di contatto di tale agente con l'acido nitrico e la quantità di detto agente devono essere tali da rendere l'acido nitrico sostanzialmente privo di acido nitroso e ossidi d'azoto, ma allo stesso tempo tale da non salificarne una quantità rilevante, così da non abbassarne il titolo ed il potere nitrante. L'assenza di ossidi di azoto e acido nitroso nell'acido nitrico "stabilizzato" può essere ad esempio valutata, oltre che dal colore dell'acido nitrico, anche per determinazione permanganatometrica.

L'acido nitrico "stabilizzato" viene preparato per aggiunta ad acido nitrico a titolo circa 83 - 85% p/p (che contiene in genere da circa 0,06 a circa 0,12% di acido nitroso e ossidi di azoto) di una quantità di agente in grado di rimuovere acido nitroso ed ossidi di azoto compresa tra circa 0,3 e circa 1% p/p. Per ottenere la completa rimozione di acido nitroso e ossidi di azoto il tempo di contatto con l'acido nitrico può variare da circa 80 minuti a circa 130 minuti.

Nel caso dell'urea, la quantità può variare tipicamente da circa 0,6 a circa 1% p/p, preferibilmente da circa 0,7 a circa 1% p/p ed il tempo di contatto è preferibilmente da circa 95 a circa 120 minuti. L'acido nitrico "stabilizzato" in accordo con l'invenzione deve essere utilizzato entro circa



tre ore dalla sua stabilizzazione, poichè nel tempo si liberano nuovamente acido nitroso ed ossidi di azoto in quantità rilevante.

La mononitrazione di un composto di formula (II) con acido nitrico "stabilizzato" è preferibilmente condotta in un solvente organico clorurato immiscibile con l'acqua, di seguito indicato per brevità con il termine "solvente clorurato".

Tipici esempi di tali solventi clorurati sono mono-, di-, tri- e tetracloruri di idrocarburi alchilici  $C_1-C_4$ , preferibilmente diclorometano, triclorometano, tetraclorometano, tricloetano e tetracloroetano, in particolare diclorometano.

La reazione di mononitrazione viene preferibilmente condotta ponendo in contatto una soluzione del composto di formula (II) in un solvente clorurato, con una dispersione di acido nitrico "stabilizzato" nello stesso solvente. La soluzione del composto di formula (II) deve essere il più omogenea possibile. Ad esempio, una soluzione omogenea di 1,4-butandiolo in diclorometano viene ottenuta a concentrazioni comprese fra circa 60 e circa 75%, preferibilmente fra circa 65 e circa 70% p/p.

Il rapporto ponderale tra la quantità di acido nitrico "stabilizzato" ed il composto di formula (II) può variare da circa 10 : 1 a circa 15 : 1, in funzione delle caratteristiche del composto di formula (II).

Ad esempio, se il composto di formula (II) è 1,4-butandiolo, il rapporto ponderale acido nitrico "stabilizzato": 1,4-butandiolo è preferibilmente compreso tra circa 11 : 1 e circa 14,5 : 1. Operando in queste condizioni, la concentrazione di 1,4-butandiolo nella miscela di nitratura può perciò variare da circa 2,1 a circa 2,8% p/p, preferibilmente da circa 2,3 a circa 2,6%



p/p.

La mononitrazione di un composto di formula (II) viene condotta ad una temperatura di reazione inferiore alla temperatura ambiente, preferibilmente uguale o inferiore a 0°C, più preferibilmente a 0°C, per un tempo di reazione compreso fra circa 10 e circa 30 minuti, preferibilmente fra circa 15 e circa 20 minuti. L'andamento della reazione può essere monitorato con metodi analitici convenzionali e può essere quindi determinato il tempo ottimale di reazione. La reazione viene tipicamente bloccata spegnendo la miscela in acqua preraffreddata ad una temperatura inferiore a circa 6°C, preferibilmente inferiore a circa 3°C.

La mononitrazione di composti di formula (II) secondo il procedimento dell'invenzione permette di ottenere i composti (I) con rese vantaggiose dal punto di vista industriale ed in modo decisamente meno rischioso per gli operatori, in particolare meno rischioso di quando la nitratura viene eseguita con acido nitrico concentrato (talora in presenza di acido solforico) e con aggiunta di urea alla miscela di reazione.

Come prima riportato, la mononitrazione di un composto di formula (II) secondo il procedimento dell'invenzione permette di ottenere rese vantaggiose dal punto di vista industriale. Ad esempio, nel caso della mononitrazione dell'1,4-butandiolo, la resa molare in 1,4-butandiolo mononitrato è compresa tra circa 30% e circa 40%, con selettività di reazione, espressa come rapporto percentuale 1,4-butandiolo mononitrato/(1,4-butandiolo mononitrato + 1,4-butandiolo dinitrato), pari a circa 70-75%.

La soluzione di nitratura, che è ulteriore oggetto dell'invenzione, è una miscela grezza dispersa nel solvente organico clorurato, comprendente il

composto di formula (I), in ragione di circa il 2% p/p, il sottoprodotto dinitrato dello stesso composto, il composto di formula (II) ed acido nitrico che non hanno reagito ed altri sottoprodotti derivati da reazioni di disidratazione e/o ossidazione. Tale soluzione di nitratura viene dapprima neutralizzata parzialmente con una soluzione concentrata di idrossido di sodio. La maggior parte del composto di formula (II) non reagito viene eliminata nella soluzione acquosa di sodio nitrato così ottenuta. La fase organica può essere poi concentrata per evaporazione del solvente e neutralizzata con una soluzione basica diluita di carbonato di sodio o idrossido di sodio. La soluzione in detto solvente organico clorurato contiene in genere un composto di formula (I) in quantità compresa approssimativamente fra 11% e 15% p/p, il corrispondente sottoprodotto dinitrato in quantità compresa approssimativamente fra 3 e 4,5% p/p; ed il corrispondente diolo di formula (II) in quantità compresa approssimativamente fra 0,2 e 0,8% p/p [rispetto al composto di formula (I)]. Soluzioni a concentrazioni superiori al 15% p/p di nitroesteri totali hanno caratteristiche esplosive, potenzialmente rischiose per gli operatori. I composti di formula (I) possono essere separati dai corrispondenti sottoprodotti dinitrati e dalle tracce dei corrispondenti dioli di formula (II) secondo metodi noti.

I seguenti esempi illustrano ulteriormente l'invenzione.

#### ESEMPI

##### **Esempio 1: Preparazione di acido nitrico "stabilizzato"**

In un reattore di acciaio inox, munito di condensatore ed agitatore, si caricano 90 Kg di acido nitrico diluito (84,7%), avente un contenuto di acido

nitroso di circa 0,09%. Si mette in agitazione la soluzione di acido nitrico e si aggiungono 675 gr di urea in perline. La soluzione viene mantenuta sotto agitazione per circa 90 minuti, quindi si verifica se tutto l'acido nitroso e gli ossidi di azoto sono stati eliminati, mediante valutazione del colore della soluzione e determinazione permanganatometrica. Se necessario, viene aggiunta urea in piccole porzioni, fino a loro completa eliminazione.

### **Esempio 2: 1,4-Butandiolo-mononitrato**

In un reattore di acciaio inox vengono caricati in successione 931 g di diclorometano e 385 g di acido nitrico "stabilizzato". La dispersione viene raffreddata a circa 0°C, mantenendola in agitazione, dopodichè si aggiungono in una sola volta 50 g di una soluzione 70/30 di 1,4-butandiolo in diclorometano. La miscela di reazione viene mantenuta in agitazione ad una temperatura compresa tra circa -2°C e 2°C. La cinetica della nitratura viene monitorata prelevando campioni della miscela di reazione nel corso della reazione. Dopo 20 minuti la reazione viene spenta rapidamente versando in una miscela acqua/ghiaccio (385 g). Si neutralizza quindi con 433 g di NaOH al 40%, mantenendo la temperatura al di sotto di 15°C. La fase organica (980 g) contenente 1,4-butandiolo-mononitrato (19.2 g), 1,4-butandiolo-dinitrato (6,4 g) e 1,4-butandiolo (0,1 g) viene separata e concentrata al 15%. La resa molare di 1,4-butandiolo-mononitrato nella soluzione grezza è pari al 36,6%. La soluzione viene quindi sottoposta a successiva purificazione.

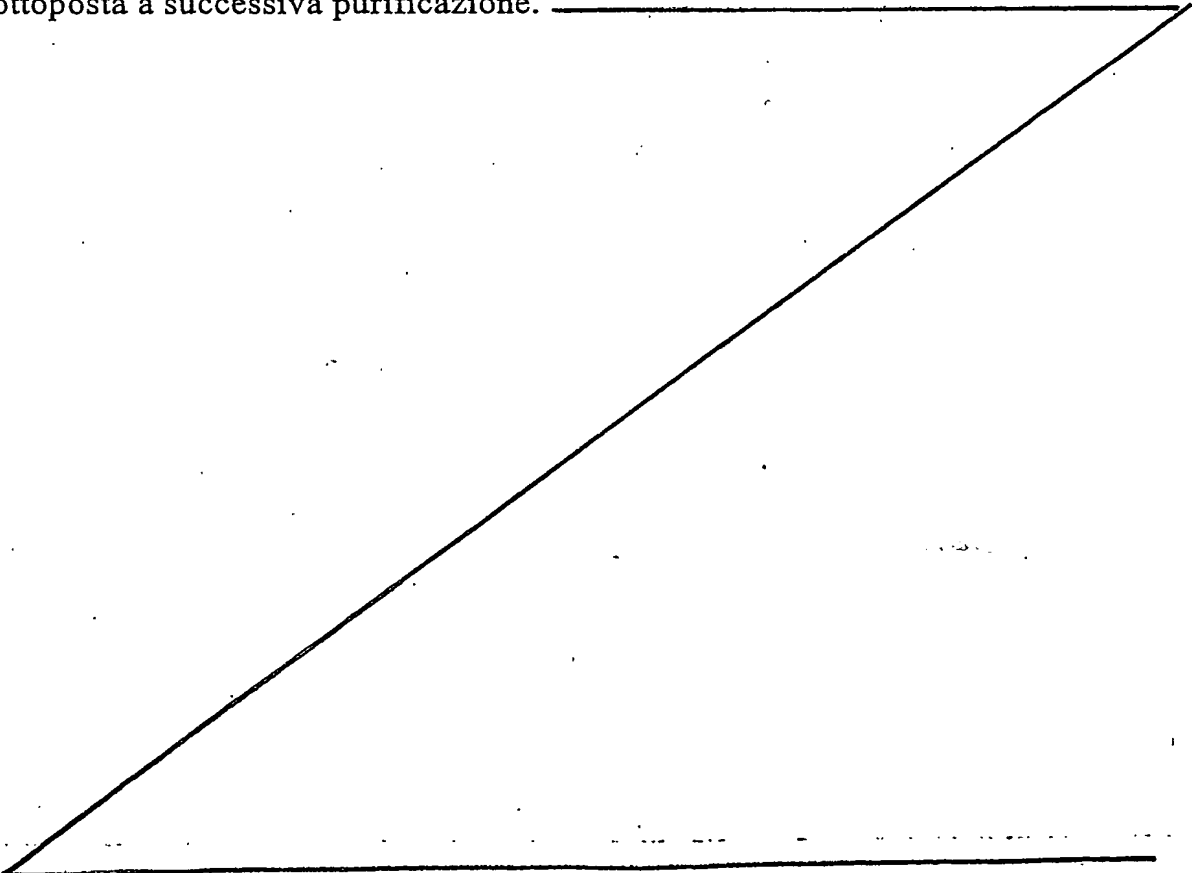
Procedendo in modo analogo si ottengono i seguenti composti:

etandiolo-mononitrato, 1,3-propandiolo-mononitrato, 1,5-pentandiolo-mononitrato e 1,6-esandiolo-mononitrato.



### Esempio 3: 1,4-Butandiolo-mononitrato

Procedendo come descritto nell'esempio 2, il reattore viene caricato con 21,78 kg di diclorometano e 9 kg di acido nitrico "stabilizzato". La miscela è raffreddata a  $-5-0^{\circ}\text{C}$ . Sotto vigorosa agitazione si aggiungono in una sola volta 1,26 kg di una miscela di 1,4-butandiolo in diclorometano (0,819 kg di substrato con 0,441 kg di solvente). La miscela viene lasciata reagire per 18 minuti, dopodiché viene spenta rapidamente in acqua (9 kg) preraffreddata a  $2^{\circ}\text{C}$ . La soluzione viene quindi neutralizzata con sodio idrossido al 40% (9 kg). La fase organica (23 kg) contenente 1,4-butandiolo-mononitrato (0,46 kg), 1,4-butandiolo-dinitrato (0,155 kg) e 1,4-butandiolo (0,002 kg), viene separata e concentrata al 15%. La resa molare dell'1,4-butandiolo-mononitrato nella soluzione grezza è pari al 37.4%. La soluzione viene quindi sottoposta a successiva purificazione.

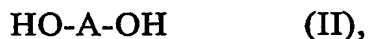


### RIVENDICAZIONI

1. Procedimento per la preparazione di un composto di formula



dove A rappresenta una catena alchilenica  $\text{C}_2\text{-C}_6$ , comprendente la nitrurazione di un composto di formula



dove A è come sopra definito, con acido nitrico "stabilizzato".

2. Procedimento secondo la rivendicazione 1, in cui il composto di formula (I) è etandiolo-mononitrato; 1,3-propandiolo-mononitrato; 1,4-butandiolo-mononitrato; 1,5-pentandiolo-mononitrato o 1,6-esandiolo-mononitrato.

3. Procedimento secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1 o 2, dove l'acido nitrico "stabilizzato" ha una concentrazione compresa fra 83 e 85% ed è sostanzialmente privo di acido nitroso ed ossidi di azoto.

4. Procedimento secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1-3, dove la reazione viene condotta in un solvente organico clorurato immiscibile con l'acqua.

5. Procedimento secondo la rivendicazione 4, dove il solvente organico clorurato è un mono-, di-, tri- o tetra-cloruro di un idrocarburo alchilico  $\text{C}_1\text{-C}_4$ .

6. Procedimento secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1-5, dove il rapporto ponderale tra la quantità di acido nitrico "stabilizzato" ed il composto di formula (II) è compreso tra 10 : 1 e 15 : 1.

7. Procedimento secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1-5, dove la nitrurazione è condotta per un tempo di reazione compreso tra 10 e 30 minuti.

8. Procedimento secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1-7, dove il composto di formula (II) è 1,4-butandiolo ed il rapporto ponderale tra la quantità di acido nitrico "stabilizzato" e butandiolo è compreso tra 11: 1 e 14,5: 1.

9. Soluzione di nitratura in un solvente organico clorurato immiscibile con l'acqua comprendente un composto di formula (I), come ottenibile secondo il procedimento della rivendicazione 1.

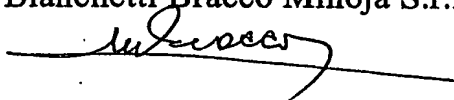
10. Acido nitrico "stabilizzato", caratterizzato dal fatto che detto acido nitrico ha una concentrazione compresa fra 83 ed 85% ed è sostanzialmente privo di acido nitroso ed ossidi di azoto.

11. Procedimento per la preparazione di acido nitrico "stabilizzato" comprendente la diluizione di acido nitrico fumante con acqua ad una concentrazione di circa 83 - 85% e suo trattamento con una quantità di agente capace di renderlo sostanzialmente privo di acido nitroso e ossidi d'azoto.

12. Procedimento secondo la rivendicazione 11, dove detto agente è urea o acido solfamminico, in quantità compresa tra 0,3 e 1% p/p ed il suo tempo di contatto con l'acido nitrico varia da 80 minuti a 130 minuti.

Milano, 14 novembre 2002

Il Mandatario  
(Bracco Mauro)  
di Bianchetti Bracco Minoja S.r.l.



6910 M On.le Ministero delle Attività Produttive

6918 M Ufficio Italiano Brevetti e Marchi

6935 M.

28 OTT. 2003



ROMA

La società **DINAMITE DIPHARMA S.p.A.** in forma abbreviata **DIPHARMA S.p.A.**, di nazionalità italiana, con sede in Mereto di Tomba (Udine), ed elettivamente domiciliata a tutti gli effetti di legge presso i mandatarî Signori Bianchetti Giuseppe ed altri (vedi lettera d'incarico) di Bianchetti Bracco Minoja S.r.l. - Via Rossini, 8 - Milano

fa domanda di annotazione

per cambio della sede legale

da: Basiliano (Udine)

a: Mereto di Tomba (Udine)

relativamente alle seguenti domande di brevetto per invenzione industriale:

- N. MI2002A002410 dep. il 14 novembre 2002;
- N. MI2002A002409 dep. il 14 novembre 2002;
- N. MI2002A002534 dep. il 29 novembre 2002.

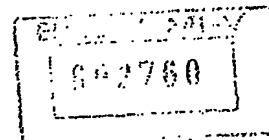
Documentazione allegata:

- 1) Lettera d'incarico.

Distinti saluti.

Milano, 28 ottobre 2003

Il Mandatario  
(Bracco Mauro)  
di Bianchetti Bracco Minoja S.r.l.



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☒ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER: \_\_\_\_\_**

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**